



Hannes Lohi

Koirien rooli prekliinisissä ja käyttäytymistutkimuksissa hyödyntämättä

Mitä koirien geenit ovat meille opettaneet?

Yhteinen matka parhaan ystävämme kanssa on kestänyt vuosituhansia ja johtanut koirien monikäyttöisyyteen oppaina, etsivinä, paimenina, vartijoina, metsästäjinä ja ilahduttavina seuralaisina. Nyt apua tarjotaan myös lääketieteeseen. Fysiologinen ja geneettinen samankaltaisuus tekee koirasta kliinisesti relevantin ihmissairauksien tautimallin, ja perimän kartoitus on avannut tien molekyyli-tason ymmärtämiseen (1).

Koirista on kuvattu useita satoja perinnöllisiä sairauksia, mikä lieenee vasta jäävuoren huippu (2). Varsinainen geenivirhe on tunnistettu noin 200 yksigeeniseen sairauteen. Kompleksisten sairauksien, kuten epilepsoiden, autoimmuunisairauksien tai syöpien, geenilöydöt ovat toistaiseksi harvinaisempia, mikä johtuu pääosin pienikokoisista tutkimusaineistoista (3,4,5,6). Sisäsiittoisten koirarotujen perimän arkkitehtuuri mahdollistaa kompleksisten tautien geenilöydöt jopa sata kertaa suppeammissa aineistoissa verrattuna vastaaviin ihmis-sairauksiin (1). Tämä näkyy hyvin esimerkiksi siinä, että koirien lupuksen taustalta löydettiin reilun kahdensadan koiran tutkimusaineistossa vain muutama riskigeeni, joiden vaikutus oli huomattavan suuri (5). Vastaavaan ihmisen lupukseen on liitetty jo useita kymmeniä vaikutukseltaan hyvin vähäisiä geenejä, ja niiden löytämiseksi on analysoitu useiden tuhansien potilaiden perimä. Satojen tapausten ja verrokien kerääminen ja tulosten varmistaminen on kuitenkin usein tutkimuksen haastavin osa ja vaatii sitkeää yhteistyötä koiranomistajien ja klinikoiden kanssa.

Tutkimukset vahvistavat käsitystä, että ihmiset jakavat koirien kanssa pitkälti sekä sairaudet että geenit. Koirista löytyvät vastineet harvinaistauteihin ja yleisempiin monitekijäisiin sairauksiin (7). Esimerkiksi lappalaiskoirilla esiintyvä vakava neuromuskulaarinen glykogeenin kertymäsairaus, Pompen tauti, johtuu jopa samasta aminohappomuutoksesta alfa-glukosidaasientsyymissä kuin ihmisen Pompen tauti (glykogenoosi II) (8). Vastaavasti koirien rintasyöpään on liitetty ihmiseltä tuttuja geenejä, kuten *BRCA1* ja *BRCA2* (9).

Alun perin koirista tunnistettuja geenejä on myöhemmin liitetty myös vastaaviin ihmissairauksiin. Äskettäin lagottorodussa kuvaamamme uusi autofagoosihäiriöön liittyvä ja ataksiaa aiheuttava hermorappeumageeni, *ATG4D*, auttoi diagnosoimaan neljävuotiaan pojan vastaavan sairauden ja mahdolliset saman geenin mutaatiot (10) (Sara Reichert, julkaisematon tiedonanto).

Koirien kliininen taudinkuva ja patologia ovat merkittävästi lähempänä ihmisen sairauksia kuin jyrsijöiden. Esimerkiksi harvinaisen *RAB3GAP1*-geenin virheistä johtuvaa ihmisellä ja koiralla samankaltaista Warburgin tautia ei kehity hiirelle useankaan geenin yhtäikäisen poistamisen jälkeen (11). Sairauksia, joita on hankala mallintaa lyhytikäisissä jyrsijöissä, esiintyy spontaanisti toistakymmentä vuotta elävissä koirissa.

Erityisen arvokkaita malleja koirat ovat tulevaisuudessa käyttäytymisgenetiikassa. Sosiaalisesti kyvykkäinä kumppaneina ne voivat opettaa erityisesti käytöshäiriöihin liittyvistä

riskitekijöistä. Eri koiraroduissa on kuvattu spontaaneja ihmislääkkeisiin vastaavia neuro-psykiatrisia ja neurodegeneratiivisia ongelmia arkuudesta, eroahdistuksesta, ylivilkkaudesta ja pakko-oireisuudesta aina Alzheimerin tautiin (12). Näiden taustalla vaikuttaa samoja elämän varhaisvaiheen riskitekijöitä, emon hoidosta sosiaalistamiseen, joiden on kuvattu liittyvän ahdistuneisuushäiriöihin (13,14). Sairauksien rikastuminen tiettyihin rotuihin viittaa alttiusgeenien merkittävään osuuteen, ja muun muassa pakko-oireisuuteen liittyviä ensimmäisiä geenilöytöjä on raportoitu (15). Uudet vielä julkaisemattomat havaintomme viittaavat läpimurtoihin arkuuden ja ääniarkuuden osalta. Ahdistuneisuushäiriöihin liittyvän tutkimusaineiston laajentaminen ja monipuolinen karakterisointi saattaa paljastaa uusia riskigenejä, joita voidaan testata myös vastaavissa ihmisaineistoissa.

Monien samankaltaisuuksien vuoksi ihmisen ja koiran tautimalleja vertaileva tutkimus on mielekästä ja tärkeä esimerkki One Health-konseptin kehittämiseksi lääke- ja eläinlääketieteen opetuksessa ja tutkimuksessa. Lajienvälinen vertailu voi tuoda uusia oivalluksia, ja saatua tietoa voidaan soveltaa lääketieteen kehittämiseen. Koirien spontaaneja ihmissairauksia ja rakennettua infrastruktuuria kannattaisi jatkossa hyödyntää enemmän myös prekliinissä hoitokeileissa harvinaistautien ja monitekijäisten sairauksien osalta. Kun käynnissä oleva voimakas eläinlääketieteen konsolidaatioprosessi yhdistyy järjestäytyneeseen ja herkästi osallistuvaan harrastajakuntaan, tarjoutuu Suomelle etulyöntiasema prekliinisen tutkimuksen kehittämisessä. Samalla digitalisaatio luo uusia mahdollisuuksia kohderyhmien rekrytointiin, seurantaan ja alan yhteistyön kokonaisvaltaiseen kehittämiseen.

Koirien geenitutkimushanke viettää Suomessa tänä vuonna kymmenvuotissyntymäpäivää. Ensimmäiseen vuosikymmeneen on mahdunut kymmenien eri sairausgeenien tunnistamisen lisäksi merkittävää tutkimusresurssien ja -työkalujen kehittämistä. Tutkimus on mahdollistanut myös uusia innovaatioita sairauksien diagnostiikan ja jalostusohjelmien kehittämiseksi. Koiraharrastajien ja eläinlääkärin

positiivinen yhteistyö on paisuttanut biopankin liki 60 000 näytteeseen yli 300 eri rodun koirista. Geenipaikannustyökalut ovat tarkentuneet asteittain kohti yleistyvää perimänlaajuista sekvensointia. Perimänlaajuinen tieto tehostaa tutkimusta mutta vaatii rinnalleen nykyistä selvästi tarkempaa koirien geenikarttaa. Sen koirat ovat ansainneet. ■



HANNES LOHI, professori
Helsingin yliopisto ja Folkhälsanin tutkimuskeskus

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Suomenajokoirayhdistys ry, Ulkomaisia säätiöitä ja akatemioita (Norja, Unkari, Ranska)), johtokunnan tms. jäsenyys (Genoscooper Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (eri rotujärjestöt), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Helsingin yliopisto), luontopalkkio (Orion Pharma, Royal Canin), osakeomistus (Genoscooper Oy, LS CancerDiag Oy), patentti (International patent application pct/fi2013/051038)

KIRJALLISUUTTA

1. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, ym. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438:803–19.
2. OMIA – Online Mendelian Inheritance in Animals [verkkotietokanta]. Sydneyn yliopisto 2016 [päivitetty 3.5.2016]. <http://omia.angis.org.au/home/>.
3. Lequarré AS, Andersson L, André C, ym. LUPA: a European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *Vet J* 2011;189:155–9.
4. Seppälä EH, Koskinen LL, Gulløv CH, ym. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One* 2012; 7:e33549.
5. Wilbe M, Jokinen P, Truvé K, ym. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet* 2010;42:250–4.
6. Karlsson EK, Sigurdsson S, Ivansson E, ym. Genome-wide analyses implicate 33 loci in heritable dog osteosarcoma, including regulatory variants near CDKN2A/B. *Genome Biol* 2013;14:R132.
7. Hytönen MK, Arumilli M, Lappalainen AK, ym. Molecular characterization of three canine models of human rare bone diseases: Caffey, van den Ende-Gupta, and Raine syndromes. *PLoS Genet* 2016 [hyväksytty julkaistavaksi].
8. Seppälä EH, Reuser AJ, Lohi H. A nonsense mutation in the acid α -glucosidase gene causes Pompe disease in Finnish and Swedish Lapphunds. *PLoS One* 2013;8:e56825.
9. Rivera P, Melin M, Biagi T, ym. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Res* 2009;69:8770–4.
10. Kyöstilä K, Syrjä P, Jagannathan V, ym. A missense change in the ATG4D gene links aberrant autophagy to a neurodegenerative vacuolar storage disease. *PLoS Genet* 2015;11:e1005169.
11. Mhlanga-Mutangadura T, Johnson GS, Schnabel RD, ym. A mutation in the Warburg syndrome gene, RAB3GAP1, causes a similar syndrome with polyneuropathy and neuronal vacuolation in Black Russian Terrier dogs. *Neurobiol Dis* 2016;86:75–85.
12. Overall KL. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:727–76.
13. Tiira K, Hakosalo O, Kareinen L, ym. Environmental effects on compulsive tail chasing in dogs. *PLoS One* 2012;7:e41684.
14. Tiira K, Lohi H. Early life experiences and exercise associate with canine anxieties. *PLoS One* 2015;10:e0141907.
15. Tang R, Noh HJ, Wang D, ym. Candidate genes and functional non-coding variants identified in a canine model of obsessive-compulsive disorder. *Genome Biol* 2014;15:R25.